

康肤霜处方改良及稳定性考察

刘迪丰^{1*}, 阳玉竹², 蔡林^{1#} (1.解放军第181医院药剂科, 广西桂林 541002; 2.河北联合大学冀唐学院, 河北唐山 063300)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4850-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.32

摘要 目的:改进康肤霜乳膏处方,以提高其稳定性。方法:针对康肤霜中氧化锌的破乳及乳膏稳定性差的问题,以油相比(硬脂酸-白凡士林-单硬脂酸甘油酯)和聚山梨酯80、三乙醇胺、聚氧乙烯(10)硬脂酸酯(SG-10)的用量为因素,以乳膏的光泽度、细腻度、稠度、涂布性、分层现象的综合评分(满分10分)为指标,用正交试验优化乳膏处方,验证并考察其配伍、耐热、耐寒、光照等稳定性。结果:最优处方为每100 g乳膏中含硬脂酸8 g、白凡士林8 g、单硬脂酸甘油酯6 g、聚山梨酯80 4 g、三乙醇胺3 g、SG-10 2 g和水适量;所制乳膏的综合评分>9.5分($n=3$)。与原处方成品比较,改良后新品外观无明显变化,未见破乳、分层现象,无颜色变化。结论:成功制得稳定性优于原处方的康肤霜乳膏。

关键词 康肤霜;处方改良;稳定性;正交试验

Formulation Improvement and Stability Study of Kangfu Cream

LIU Di-feng¹, YANG Yu-zhu², CAI Lin¹ (1.Dept. of Pharmacy, No. 181 Hospital of PLA, Guangxi Guilin 541002, China; 2.Jitang College of Hebei United University, Hebei Tangshan 063300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the formulation of Kangfu cream, in order to increase the stability of it. METHODS: According to the problem that demulsion of zinc oxide and poor stability of Kangfu cream, orthogonal test was used to optimize the formulation of cream matrix with oil phase ratio (stearic acid-white vaseline-glycerol monostearate), with the amount of polysorbate 80, triethanolamine and SG-10 as factors, using comprehensive score of glossiness, delicacy, consistence, coating and stratification (10 points as full mark) as index. The stability of the cream was validated and investigated, such as compatibility, heat-resisting, cold-resistant, lighting. RESULTS: The formulation were as follows as 100 g cream containing stearic acid 8 g, white vaseline 8 g, glycerol monostearate 6 g, polysorbate 80 4 g, triethanolamine 3 g, SG-10 2 g and appropriate amount of water. The comprehensive scores of the cream were >9.5 points ($n=3$). Compared with the cream prepared by previous formulation, the cream prepared by modified formulation had no significant change in appearance and color, and demulsion and layering hadn't been found. CONCLUSIONS: Kangfu cream with better stability than original formulation is successfully prepared.

KEYWORDS Kangfu cream; Formulation improvement; Stability; Orthogonal test

康肤霜,主要含维生素A、维生素E、冰片、氧化锌等,系某军区医院烧伤科近年自制的烧伤乳膏,曾获国家科技进步奖,对Ⅱ度以上的烧伤创面愈合、人体表皮细胞修复有显著疗效^[1-4]。

康肤霜具有明显加速创面愈合、预防感染、减轻创面疼痛、更换敷料方便等特点,是治疗深Ⅱ度烧伤创面的良好外用药。康肤霜作为烧伤乳膏疗效明显,且制作工艺简单、成本低,能

版.北京:中国医药科技出版社,2010:75、78。
[2] 陈地灵,张鹏,林励,等.巴戟天低聚糖对 $A\beta_{25-35}$ 致拟痴呆模型大鼠的保护作用[J].中国中药杂志,2013,38(9):1306。
[3] 张鹏,陈地灵,林励,等.巴戟天水提液对自然衰老小鼠脑组织中单胺类神经递质含量的影响[J].医学研究杂志,2014,43(6):79。
[4] 邹连勇,马远林,宓为峰,等.巴戟天寡糖对海马神经细胞再生及神经元生长的影响[J].中国新药杂志,2012,21

(22):2623。
[5] Kalil SJ, Maugeri F, Rodrigues MI. Response surface analysis and simulation as a tool for bioprocess design and optimization[J]. *Process Biochemistry*, 2000, 35(6):539。
[6] 邓少东,肖凤霞,林励,等.亲水作用色谱-蒸发光散射检测器联用法同时测定巴戟天中5种低聚糖的含量[J].中国中药杂志,2012,37(22):446。
[7] 杨武德,李聪.大黄生品及炮制品中总糖及多糖的含量测定[J].中国药房,2010,21(19):1759。
[8] 费荣昌.实验设计与数据处理[M].4版.无锡:江南大学出版社,2001:59-63。

* 主管药师。研究方向:制剂研发。电话:0773-2081484。E-mail:liufengqi818@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0773-2081641。E-mail:cailin181@163.com

(收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-05-08)

(编辑:刘萍)

产生可观的经济效益。然而,由于处方中氧化锌具有碱性,对于O/W型乳膏,添加氧化锌类多价阳离子可使碱性皂生成不溶于水的金属皂而失去乳化作用,导致破乳;且在过量添加时,由于离子作用,金属皂会使O/W型乳膏转化为W/O型乳膏。为解决氧化锌的破乳及乳膏稳定性差的问题,笔者特对康肤霜乳膏处方进行改良并对其进行稳定性进行考察,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

TD24-WS台式低速自动平衡离心机(长沙离心机仪器有限公司);PX-250A光照培养箱(常州海博仪器设备有限公司);BX60-32FB3-F01显微镜(日本Olympus公司);NDJ-1旋转式黏度计(上海恒平科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

白凡士林(南昌白云药业有限公司,批号:20131117,药用级);硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、聚山梨酯80、三乙醇胺(广东西陇化工有限公司);甘油(广东恒建制药有限公司,批号:140101,药用级);橄榄油(成都市科龙化工厂,批号:20130601,分析纯);聚氧乙烯(10)硬脂酸酯(SG-10)(张家港市中鼎添加剂有限公司,批号:20130609,药用级);氧化锌(上海京华化工厂有限公司,批号:20130613,药用级);维生素A(厦门星鲨制药有限公司,批号:20710102,药用级);维生素E(北大国际医院集团西南合成制药股份有限公司,批号:201303009,药用级);冰片(上海京华化工厂有限公司,批号:20131135,药用级)。

2 方法与结果

2.1 原康肤霜乳膏

2.1.1 基质组成 硬脂酸 65 g,白凡士林 60 g,单硬脂酸甘油酯 50 g,橄榄油 40 g,甘油 80 g,聚山梨酯 80 10 g,纯化水适量,共制成 1 000 g。

2.1.2 制备方法 分别取处方量硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、白凡士林混合(油相),置于恒温水浴锅中加热至 80 ℃,备用;另取处方量橄榄油、甘油、聚山梨酯 80 及纯化水混合(水相)置于恒温水浴锅中加热至 80 ℃;将水相加入上述油相中并不断搅拌,取出,搅拌至冷凝。

2.2 乳膏处方改良

2.2.1 预试验 通过选用混合乳化剂调节亲水亲油平衡值(HLB)来改善乳膏的稳定性。经过对各种乳化剂的分析 and 试验,筛选出 4 种乳化剂,分别为三乙醇胺、SG-10(HLB 为 12.5)、聚山梨酯 80 及单硬脂酸甘油酯。结果表明,上述 4 种乳化剂制成的乳膏基本能满足试验要求,故以此为基础进行下一步试验和研究。

2.2.2 正交试验设计 根据文献资料^[5-8]及预试验结果,保持甘油、橄榄油的处方量不变,以油相比比例(硬脂酸-白凡士林-单硬脂酸甘油酯)(A, g/g)和聚山梨酯 80(B, g)、三乙醇胺(C, g)、SG-10(D, g)的用量为因素,以乳膏的光泽度、细腻度、稠度、涂布性、分层现象的综合评分(满分 10 分)为指标,按照 L₉(3⁴)设计表用正交试验优化乳膏处方^[9]。因素与水平见表 1。

2.2.3 正交试验样品制备 按表 1 各处方量分别将硬脂酸、单

表 1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A, g/g	B, g	C, g	D, g
1	8:8:4	4	1	1
2	8:8:5	2	2	3
3	8:8:6	0	3	2

硬脂酸甘油酯、白凡士林混合(油相),置于恒温水浴锅中加热至 80 ℃,备用;另将处方量橄榄油、甘油、三乙醇胺、SG-10、聚山梨酯 80 及纯化水混合(水相)置于恒温水浴锅中加热至 80 ℃;将水相加入上述油相中并不断搅拌,取出,搅拌至冷凝。

2.2.4 正交试验方案 根据 2015 年版《中国药典》(四部)的有关规定^[10],笔者选择乳膏剂的光泽度、细腻度、稠度、涂布性及分层现象为考察指标。其中光泽度、细腻度、稠度、涂布性每项各占 10 分,4 项加权系数为 0.3;本试验以解决乳膏的稳定性为主要目的,故以乳膏分层现象为主要评分标准,分层现象占 10 分,加权系数为 0.7。

2.2.5 考察方法及标准 (1)光泽度:挑取乳膏约 5 g,在下衬白板的玻璃板上用软膏刀铺开,目测色泽均匀程度,光泽度从差→好,分值从 0→10 分,按 2 分升序打分。(2)细腻度:先目测再涂片后显微镜观察(100~400 倍)。目测可见明显颗粒或气泡及 100 倍下可见明显大小不同颗粒或气泡为 0 分,400 倍下未见明显大小不同颗粒或气泡且粒径小于 1 μm 为 10 分。(3)稠度:采用 NDJ-1 旋转式黏度计,4 号转子,转速为 6 r/min,测定温度为 25 ℃,测定本品黏度。黏度在 2 000~3 000 mPa·s 为 10 分,1 500~<2 000 mPa·s 为 6~9 分,1 000~<1 500 mPa·s 为 5 分,<1 000 mPa·s 为 0 分。(4)涂布性^[11]:将 1 g 乳膏置于两块平行的 200 cm²左右大小的圆形透明板材之间,上板材质量 125 g,1 min 后测定直径,取测定 2 次的直径平均值(d),以 |d-50 mm| ≥ 10 为 0 分,5 < |d-50 mm| < 10 为 4~9 分,|d-50 mm| ≤ 5 为 10 分。(5)分层现象:取乳膏 5 g 于离心管中,以离心半径 10 cm、3 000 r/min 离心 2 h,观察油水分层现象。完全分层为 0 分,无分层现象为 10 分。

2.2.6 结果 正交试验结果与极差分析见表 2,方差分析结果见表 3。

表 2 正交试验结果与极差分析

Tab 2 Results of orthogonal test and range analysis

试验号	因素				光泽度	细腻度	稠度	涂布性	分层现象	综合评分
	A	B	C	D						
1	1	1	1	1	9	9	7	10	4	5.43
2	1	2	2	2	8	8	8	8	7	7.34
3	1	3	3	3	7	8	8	8	7	7.23
4	2	1	2	3	9	9	8	8	9	8.85
5	2	2	3	1	8	6	8	8	7	7.15
6	2	3	1	2	5	6	10	4	8	6.93
7	3	1	3	2	10	10	7	10	8	8.38
8	3	2	1	3	9	9	8	8	10	9.55
9	3	3	2	1	7	7	9	5	6	6.30
K ₁	19.99	24.05	20.50	18.88						
K ₂	22.93	22.64	22.49	24.04						
K ₃	24.23	20.45	24.15	24.23						
R	4.24	3.60	3.65	5.35						

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis results of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	F	P
A	3.130	2	24.841	<0.05
B	2.173	2	17.246	
C(误差)	0.126	2	1.000	
D	7.628	2	60.540	<0.05

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$ Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

2.2.7 分析 由表2可知,影响因素强弱顺序为D>A>C>B。由表3可知,对处方有显著影响的是A和D,B和C对处方无显著影响。综合考虑,最优处方为A₃B₁C₃D₃,即油相比例(硬脂酸-白凡士林-单硬脂酸甘油酯)8 g:8 g:6 g、聚山梨酯80 4 g、三乙醇胺3 g、SG-10 2 g。

2.2.8 验证试验 按最优处方制备3批次的乳膏,对其进行验证。结果所制乳膏的综合评分均>9.5分,详见表4。

表4 验证试验结果

Tab 4 Results of verification test

批次	光泽度	细腻度	稠度	涂布性	分层现象	综合评分
1	9	9	9	10	10	9.78
2	10	10	10	9	10	9.93
3	10	9	10	10	10	9.93

2.3 稳定性考察

2.3.1 配伍试验 采用研和法,将处方量主药原料按最优处方制备成康肤霜乳膏(新品),观察其外观。结果外观性状无明显变化,未出现破乳情况。

2.3.2 耐热试验 取原处方成品(原品)、最优处方所制空白乳膏和新品各5 ml,分别置于试管中,在50℃烘箱中恒温加热5 h。结果原品出现分层现象,颜色无变化;空白乳膏和新品未见任何分层或颜色变化。

2.3.3 耐寒试验 取原品、空白乳膏和新品各5 ml,分别置于试管中,在-18℃生化培养箱中恒温冷藏24 h,取出放至室温。结果原品出现破乳现象,颜色无变化;空白乳膏和新品未出现分层现象或颜色变化。

2.3.4 光照试验 取原品、空白乳膏和新品各5 ml,分别装入无色透明的密闭玻璃瓶中,在光照强度4 400 lx下照射6 h。结果原品变成微黄色,空白乳膏和新品颜色无明显变化。

2.3.5 酸碱度试验 用玻璃棒分别蘸取少量原品、空白乳膏和新品于pH试纸上,通过比色卡对比。结果原品pH为5.0,空白乳膏pH为7.0,新品pH为7.5。

2.3.6 常温观察 分别取原品、空白乳膏和新品放置于室内4个月,结果原品出现破乳情况,空白乳膏和新品未出现破乳现象。

3 讨论

改良处方中选用的三乙醇胺是有机胺皂类乳化剂,与基质中的硬脂酸形成O/W型乳化剂^[12-13]。硬脂酸与三乙醇胺作用生成硬脂酸三乙醇胺的一价皂,1份三乙醇胺可中和1.9份的硬脂酸。此皂为阴离子型乳化剂,pH约为8左右,成乳的温度在75℃以上。试验过程中发现,单纯以三乙醇胺为乳化剂时,乳膏过硬;三乙醇胺含量大于聚山梨酯80时,乳膏稠度较

软;三乙醇胺含量与聚山梨酯80含量相当时,乳膏硬度适中;三乙醇胺含量小于聚山梨酯80时,乳膏稠度较硬。由此表明三乙醇胺与聚山梨酯80的比例对成乳效果有较大影响。

以乳化剂为基质的软膏剂制备中,油相比比例和乳化剂用量至关重要,直接影响乳膏剂的稳定性,HLB值更是直接影响乳膏的乳化。形成O/W型乳膏的HLB值范围为8~16,W/O型乳膏HLB值为3~8。HLB值8~10范围内乳膏呈稳定乳状分散。原处方HLB值为5.67,形成乳膏为W/O型,加入氧化锌后生成二价皂,导致破乳,呈不良分散状态;处方改良后乳膏HLB值为10.25,加入氧化锌未出现破乳情况,乳膏性质稳定,且光泽度良好、稠度适中。

在乳化过程中需不停搅拌,让乳膏基质充分反应,但搅拌速度不宜过快,以免出现大量气泡,影响乳膏的光泽度和细腻度。

在多次预试验中将乳化温度确定在80℃,在此温度下乳化效果最好。

由于氧化锌暴露在空气中容易吸收水分和二氧化碳,故在进行氧化锌药物配伍前要将其在酒精灯上烘干,并且在研钵中研细,以确保试验的准确性。

参考文献

- [1] 童亚林,缪洪城,朱金红.康肤霜促进兔深II度烫伤创面愈合的实验研究[J].中华烧伤杂志,2003,19(Z1):26.
- [2] 缪洪城,童亚林.康肤霜修复小型猪深II度烫伤创面疗效观察[J].中华创伤杂志,2005,21(7):535.
- [3] 龚震宇,童亚林,万友华,等.康肤霜对糖尿病大鼠烫伤创面愈合的作用[J].重庆医学,2012,41(7):679.
- [4] 龚震宇,童亚林,万友华,等.康肤霜对大鼠放射性皮肤损伤创面愈合的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(28):5 224.
- [5] 中国人民解放军总后勤部卫生部.中国人民解放军医疗机构制剂规范[S].北京:人民军医出版社,2003:178.
- [6] 王栋,郭珉,麻世泽,等.氧化锌乳膏的制备及质量控制[J].中国药房,2007,18(34):2 686.
- [7] 王丽聪.维A酸乳膏基质稳定性研究[J].四川化工,2014,17(6):17.
- [8] 王欣然.脑清乳剂的研制及其性质研究[D].广州:广东药学院,2011.
- [9] 林沛玉.医药数理统计中正交试验方法研究[J].数理医药学杂志,2011,24(4):389.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:354.
- [11] 朱海涛,肖亚康,陈黎,等.乳膏基质处方及制备工艺优选[J].中国医院药学杂志,2014,34(18):1 562.
- [12] 屠锡德,张均寿,朱家壁.药剂学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:829、833-835、837、847.
- [13] 黄丽萍.使用不同乳剂型基质配制乳膏的体会[J].海峡药学,2012,24(2):20.

(收稿日期:2015-03-27 修回日期:2015-11-08)

(编辑:邹丽娟)